

## Потенциал метформина в снижении веса

И.Н. Григорьева<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, [grigorieva2024@yandex.ru](mailto:grigorieva2024@yandex.ru)

Д.Л. Непомнящих<sup>2</sup>, [dln\\_nco@mail.ru](mailto:dln_nco@mail.ru)

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630090, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

### Резюме

Метформин как уникальный противодиабетический препарат первой линии также может быть эффективным в терапии ожирения и связанных с ним метаболических дисфункций. В метаанализах и многочисленных РКИ у лиц с ожирением, с и без сахарного диабета 2-го типа (СД2) при приеме метформина отмечено снижение веса и жировой массы ( $\approx$  на 3 кг), а также липидов крови и адипонектина. Механизмы действия метформина по снижению веса, зависимые и независимые от АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК): усиление митохондриального биогенеза, уменьшение поглощения жирных кислот за счет подавления передачи сигналов трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad3, модулирования кишечной микробиоты и регулирования ряда других сигналов – фруктозы-1,6-бисфосфатазы 1 (FBP1), протеинфосфатазы 2 (PP2A), фактора роста фибробластов 21 (FGF21), сиртуина 1 (SIRT1) и мишени рапамицина (mTOR) и др., подавления экспрессии липогенных генов приводят к снижению потребления энергии. Однако существуют противоположные данные о незначительном влиянии метформина на снижение веса, потребление энергии и состав тела – его эффект варьирует в зависимости от пола, возраста, продолжительности лечения, не обязательно сохраняется после прекращения лечения и существенно не влияет на состав тела. Метформин во всем мире и в РФ пока не включен в список препаратов для лечения ожирения. Необходимы комплексные исследования с достаточной мощностью и более длительным сроком лечения для дальнейшей оценки эффективности и безопасности метформина по снижению и контролю увеличения веса.

**Ключевые слова:** метформин, снижение веса, механизмы развития ожирения, длительный энергетический дисбаланс, препараты для лечения ожирения

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

**Для цитирования:** Григорьева И.Н., Непомнящих Д.Л. Потенциал метформина в снижении веса. *Медицинский совет.* 2024;18(23):130–136. <https://doi.org/10.21518/ms2024-530>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The potential of metformin in weight loss

Irina N. Grigor'eva<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, [grigorieva2024@yandex.ru](mailto:grigorieva2024@yandex.ru)

David L. Nepomnyashchikh<sup>2</sup>, [dln\\_nco@mail.ru](mailto:dln_nco@mail.ru)

<sup>1</sup> Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Scientific Center “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS”; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

### Abstract

Metformin, as a unique first-line antidiabetic drug, it may also be effective in the treatment of obesity and related metabolic disorders. In meta-analyses and numerous RCTs in obese persons with and without type 2 diabetes mellitus with metformin, a decrease in weight and fat mass ( $\approx$  3 kg), as well as blood lipids and adiponectin was noted. Mechanisms of metformin action for weight loss, dependent and independent of AMP-activated protein kinase (AMPK): enhancement of mitochondrial biogenesis, reduction of fatty acid uptake, due to suppression of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad3 signaling, modulation of the gut microbiota and regulation of a number of other signals – fructose-1,6-biphosphatase 1 (FBP1), protein phosphatase 2 (PP2A), fibroblast growth factor 21 (FGF21), sirtuin 1 (SIRT1), target of rapamycin (mTOR), etc., reduction of lipogenic gene expression, which leads to decrease in energy intake. However, there is conflicting evidence that metformin has little effect on weight loss, energy intake, and body composition – its effect varies depending on gender, age, duration of treatment, does not necessarily persist after treatment is stopped, does not significantly affect body composition. Metformin worldwide and in the Russian Federation has not yet been included in list of medications for the treatment of obesity. Comprehensive, adequately powered studies with longer treatment durations are needed to further evaluate the efficacy and safety of metformin for weight loss and weight gain control.

**Keywords:** metformin, weight loss, mechanisms of obesity development, prolonged energy imbalance, medications for obesity treatment

**Acknowledgments.** The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

## ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань является активным эндокринным органом, секретирующим адипокины (главные адипокины – адипонектин и лептин), которые действуют локально и системно [1]. Жировая ткань является основным регулятором накопления жира в организме и играет важную роль в нескольких физиологических функциях, таких как регуляция потребления пищи и массы тела, чувствительность к инсулину, воспаление, коагуляция, функция сосудов и др. [1]. Отложение липидов может происходить за счет поглощения циркулирующих жирных кислот (в большей степени) и липогенеза *de novo* из нелипидных предшественников. В результате липогенеза *de novo* инсулин индуцирует поглощение глюкозы адипоцитами, которая затем превращается ацетил-КоА-карбоксилазой (АСС) в малонил-КоА, что приводит к синтезу жирных кислот, в то же время инсулин ингибирует транслокацию жирных кислот в митохондрии и, следовательно, бета-окисление [1].

К ожирению приводит длительный энергетический дисбаланс, при котором потребление энергии превышает расход энергии. Ожирение является многофакторным заболеванием, которое характеризуется локальным и системным хроническим слабовыраженным воспалительным процессом, вызывающим метаболические нарушения и дисфункцию адипоцитов [1]. Рост заболеваемости ожирением, а также связанных с ним осложнений, ложится тяжелым бременем на систему общественного здравоохранения, особенно в развивающихся странах. По оценкам ВОЗ, более 1,9 млрд взрослых имеют избыточный вес, причем более 650 млн из них классифицируются как страдающие ожирением<sup>1</sup>. К 2030 г., по прогнозам, примерно 1,12 млрд человек во всем мире будут страдать ожирением [2]. Распространенность ожирения в мире, по оценкам ВОЗ, почти утроилась с 1975 г.: в 2016 г. около 39% взрослого населения мира имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением [3]. Около 2,8 млн смертей ежегодно являются следствием избыточного веса и состояний, связанных с ожирением, таких как атеросклероз, сахарный диабет (СД), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и т. д. [3].

В зависимости от степени ожирения увеличивается вероятность неблагоприятных исходов: по сравнению с нормальным весом у лиц с индексом массы тела (ИМТ) 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> коэффициент риска общей смертности повышен более чем на 40%, а при ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> этот показатель увеличивается до 100% [4]. Типичные физические упражнения и диета, основанные на учете калорий, не смогли снизить распространенность нездорового ожирения [5]. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний: дислипидемии, СД 2-го типа (СД2),

ЖКБ, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, острого и хронического панкреатита [6], злокачественных опухолей отдельных локализаций (например, увеличение ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> повышает риск смертности от рака поджелудочной железы (РПЖ) на 10%, однако шанс наличия РПЖ не всегда связан с ожирением [7]) и т. д.

С 1900-х годов было разработано около 27 препаратов против ожирения для модулирования потребления или расхода энергии путем воздействия на различные проводящие пути в центральной нервной системе или периферических органах; метформин также способен влиять на снижение веса [8].

## МЕТФОРМИН В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В традиционной медицине растение *Galega officinalis* (козья рута), содержащее гуанидин, использовали для лечения жажды и мочевых симптомов у больных СД на протяжении нескольких веков, из него первоначально был получен метформин [9]. Метформин (N,N-диметилбигуанид) был впервые синтезирован в 1922 г., но его затмил инсулин, появившийся почти одновременно. Только в 1957 г. метформин был представлен миру французским врачом Жаном Стерном в качестве антигипергликемического средства, а в 2003 г. ВОЗ внесла его в список основных лекарств от СД [10]. Метформин широко используется как уникальный противодиабетический препарат первой линии – ежегодно во всем мире этот препарат получают более 150 млн пациентов с СД2 [11]. В Российской Федерации большинство больных СД2 используют метформин: доля таких пациентов возросла с 49,4% в 2014 г. до 66,3% – в 2018 г. [12].

Основной клинический эффект метформина, т. е. снижение уровня глюкозы и липидов в сыворотке крови, обусловлен уменьшением печеночного глюконеогенеза, гликогенолиза и всасывания глюкозы в кишечнике [12]. Метформин также повышает чувствительность к инсулину периферических тканей, таких как мышцы и адипоциты, что приводит к увеличению периферического захвата глюкозы [12]. Так, при лечении пациентов с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> в амбулаторных условиях в течение 6 мес. средняя потеря веса в группе пациентов, принимавших метформин, составила  $5,8 \pm 7,0$  кг ( $5,6 \pm 6,5\%$ ), контрольная группа пациентов, не получавших лечения, прибавила в среднем  $0,8 \pm 3,5$  кг ( $0,8 \pm 3,7\%$ ). Причем пациенты с тяжелой инсулинорезистентностью потеряли значительно больше веса тела по сравнению с чувствительными к инсулину пациентами [13].

Показано, что в дополнение к усилению гликемического контроля метформин оказывает широкий спектр положительных плеiotропных эффектов. Метформин уменьшает эндотелиальную дисфункцию, благоприятно влияет на ССЗ [14], обладает противовоспалительными свойствами,

<sup>1</sup> World Health Organization. Obesity and overweight. 2021. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

в частности при остеоартрите [9], защищает от снижения когнитивных функций [15], обладает противоопухолевыми свойствами, может продлить продолжительность жизни [16], улучшает чувствительность к инсулину при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [17, 18] и даже проявляет антибактериальные, противовирусные и противовоспалительные свойства [11]. Например, для достижения лучшего лечебного эффекта при монотерапии метформинном пациентам с СПКЯ необходимо принимать метформин в дозе 1000 мг/день в течение как минимум 25,5 нед. [19].

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Накопленные данные свидетельствуют о том, что метформин также потенциально может иметь значение в терапии ожирения и связанных с ним метаболических дисфункций. В метаанализе, включавшем 6 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) ( $n = 1\,541$  человека), показана разница в снижении массы тела ( $-2,23$  кг), уровней общего холестерина ( $-0,184$  ммоль/л) и холестерина ЛНП ( $-0,182$  ммоль/л) среди лиц, получавших метформин, по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$  во всех случаях) [20]. В 1995 г. в двойном слепом РКИ, включавшем 632 пациента с СД2, на фоне приема метформина отмечено снижение веса в среднем на 3,8 кг [21], в другой работе также продемонстрировано, что метформин способствует снижению веса ( $\approx$ на 3 кг), преимущественно с участием жировой ткани: 88% потери веса составило уменьшение жировой массы тела [22]. У пациентов с впервые диагностированным СД2 через 6 мес. лечения метформинном обнаружили значимое снижение процента жира в организме ( $-4,45\%$ ) и жировой массы тела ( $-3,51$  кг), а также общего холестерина, триглицеридов и адипонектина в сыворотке крови [23]. В долгосрочном исследовании пациенты с СД2, получавшие метформин, потеряли в весе 2,7 кг за 4-летний период [24]. Крупнейшее РКИ, показывающее преимущества метформина в отношении снижения веса (исследование по предотвращению диабета – Diabetes Prevention Study – DPP, 1996–2013 гг.) показало, что среди участников, принимавших метформин, снизились масса тела и окружность талии по сравнению с плацебо в первые 3 года, и в течение последующих 10 лет наблюдения снижение веса отмечали в группе метформина чаще, чем в группе плацебо [25]. При этом потеря массы тела на фоне метформина оказалась специфичной для жировых отложений по сравнению с мышечной массой тела [25]. При длительном наблюдении за участниками DPP (DPP Outcomes Study – DPPOS), с 2002 по 2013 г., после завершения фазы маскированного лечения средняя потеря массы тела по отношению к исходному уровню, которая сохранялась в период с 6 по 15 лет, составила 6,2% в группе метформина, 3,7% – в группе изменения образа жизни и 2,8% – в группе плацебо [26]. Показано, что и у лиц, не страдающих диабетом, метформин оказывает слабое, но положительное влияние на снижение веса [27]. Снижение веса и жировой массы на фоне метформина подтверждено и в эксперименте на мышах [28].

Бурая жировая ткань (бурые адипоциты играют первоочередную роль в контроле веса, регулировании энергетического баланса и улучшении метаболизма глюкозы и липидов, их активация предотвращает ожирение и СД2) является адъювантной тканью-мишенью для метформина: он может существенно повышать метаболическую активность бурой жировой ткани [29, 30]. Под действием разобщающего белка типа 1 (uncoupling protein 1 – Ucp1) бурая жировая ткань способна рассеивать химически связанную энергию в виде тепла: это процесс, известный как термогенез [29, 31]. В эксперименте на мышах показано, что метформин оказывает свое действие против ожирения с помощью многочисленных механизмов [29]. Метформин приводил к увеличению массы бурой жировой ткани у мышей, связанной с более высокой пролиферацией адипоцитов (повышение экспрессии факторов:  $\beta$ 1-адренергический рецептор, ядерный антиген пролиферирующих клеток – proliferating cell nuclear antigen, PcnA; фактор роста эндотелия сосудов – vascular endothelial growth factor, Vegf) и их дифференцировкой (увеличение содержания PR-домена, содержащего 16-PR – domain containing 16, костного морфогенетического белка 7 – bone morphogenetic protein 7), отчасти за счет активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) [29]. Метформин усиливает термогенные маркеры в бурой жировой ткани (рост уровней маркеров: Ucp1, рецептор, активирующий пролифератор пероксисом гамма-коактиватор-1 альфа – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, Pgc1) посредством адренергических стимулов и фактора роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21 – Fgf21) [29]. Метформин может улучшать биогенез митохондрий в бурой жировой ткани (повышение уровней ядерного респираторного фактора 1 – nuclear respiratory factor 1 – Nrf1, митохондриального транскрипционного фактора – mitochondrial transcription factor A – Tfam), усиливать липолиз (увеличение уровней перилипина, жировой триглицеридлипазы, гормон-чувствительной липазы) и поглощение жирных кислот (повышение показателей липопротеинлипазы, кластера дифференцировки 36 – cluster of differentiation 36 – CD36, белка адипоцитов 2 – adipocyte protein 2 – Ap2) [29]. Метформин воздействует на АМРК, которая фосфорилирует АСС, ингибирует синтез жира и вместо этого способствует окислению жира, тем самым уменьшая запасы липидов в печени [30].

Ингибирующий эффект комбинации метформина и берберина на липогенез *de novo* может быть опосредован подавлением экспрессии липогенных генов [32, 33]. Метформин, активируя пути передачи сигналов АМРК, ингибирует накопление липидов, слияние и рост липидных капель за счет ингибирования экспрессии не только перилипина-1, но и DFFA-подобного эффектора с (death-inducing DFFA-like effector c, Cidec), и *ras*-родственного белка 8a (*ras*-related protein 8a, Rab8a) в культурах стволовых клеток, полученных из жировой ткани крыс [34]. Лечение более поздних стадий СД2 включает инсулин, который способствует развитию ожирения как из-за его анаболического эффекта на накопление липидов, так и из-за компенсаторного приема пищи для предотвращения

эпизодов гипогликемии [35], а метформин снижает прибавку в весе за счет снижения потребления энергии ( $+3,8 \pm 0,8$  и  $+7,5 \pm 1,6$  кг,  $p < 0,05$ , при лечении «инсулин + метформин» и только инсулин соответственно) [36]. В обзоре результатов 17 РКИ из Кокрейновского реестра исследований шизофрении показано, что метформин может быть эффективен у лиц с шизофренией в предотвращении увеличения веса, вызванного антипсихотиками, (РС – 4,03 кг, 95% ДИ от –5,78 до –2,28) и увеличения ИМТ (РС –1,63 кг/м<sup>2</sup>, 95% ДИ от –2,96 до –0,29) [37].

Метформин способен уменьшить фиброз метаболически нерегулируемой белой жировой ткани, что улучшает пластичность адипоцитов за счет подавления передачи сигналов трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )/Smad3. Это приводит к повышению системной чувствительности к инсулину, т. е. применение метформина может обеспечить потенциальный терапевтический подход для борьбы с хронически неконтролируемым увеличением жировой ткани при ожирении [38].

Метформин оказывает свое действие с помощью не только АМПК-зависимого механизма, но и включает несколько АМПК-независимых механизмов, таких как восстановление окислительно-восстановительного баланса, влияние на функцию митохондрий, модулирование кишечного микробиома и регулирование ряда других сигналов – фруктозы-1,6-бисфосфатазы 1 (FBP1), протеинфосфатазы 2 (PP2A), FGF21, сиртуина 1 (SIRT1) и мишени рапамицина (mTOR) [39].

На основе изучения многочисленных механизмов действия метформина, исследователи пришли к выводу, что, влияя на функцию митохондрий, активируя PP2A, высвобождая ключевой метаболический гормон FGF21, в дополнение к борьбе с ожирением, метформин также полезен и в уменьшении частоты сердечно-сосудистых событий [40]. FGF21 снижает массу тела за счет увеличения расхода энергии через центральные и периферические механизмы, в частности FGF21 способен улучшать резистентность к инсулину и лептину, усиливать окисление жиров и подавлять липогенез *de novo* в печени [41], подавлять дифференцировку адипоцитов [42], а также улучшать липолиз в белой жировой ткани для предотвращения накопления жира [43]. Причем метформин подавляет дифференцировку адипоцитов за счет увеличения экспрессии FGF21 в печени и белых адипоцитах независимо от АМПК способом [42, 43]. Механизм благотворного действия метформина также можно объяснить его стимуляцией синтеза циклического простагландиндиозитол фосфата [10]. Метформин увеличивает уровни фактора роста/дифференцировки 15 (growth/differentiation factor 15, GDF15) в плазме для регулирования энергетического баланса через GDF15-зависимую AP-ось почек (area postrema, AP) [44].

Многие исследования показали, что у людей ожирение связано с повышенным соотношением типов *Firmicutes/Bacteroidetes* по сравнению с худощавыми или с людьми с «метаболически здоровым ожирением», даже предлагается расценивать соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* как возможный биомаркер ожирения [3]. На уровне типа соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* имело тенденцию

к снижению после терапии гемиглиптином-метформином без гипогликемии или увеличения веса [45]. Метформин модулирует кишечную микробиоту у людей, что увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в фекалиях и в циркуляции и повышает количество бактерий, продуцирующих КЦЖК [46]. КЦЖК, как важный регулятор многочисленных функций всего организма, играют ключевую роль в метаболизме жировой ткани и могут быть потенциальными мишенями для лечения ожирения [47]. Метформин также может влиять на аппетит: он увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY, которые являются стимулирующим потерю веса инкретином и аноректическим гормоном соответственно [21].

Однако существуют данные о незначительных эффектах метформина на снижение веса, потребление энергии и состав тела.

Систематический обзор [48] выявил, что существует недостаточно доказательств использования метформина для лечения взрослых с избыточной массой тела или с ожирением, у которых нет СД2 или СПКЯ, поскольку только в двух РКИ [49, 50] из 9 проанализированных исследований обнаружено небольшое снижение веса. Второй систематический обзор выявил, что метформин привел к небольшой потере веса, меньшей, чем орлистат [51]. Британское проспективное исследование диабета (UKPDS), проведенное в 1998 г., показало нейтральный по весу статус метформина при СД2 [52].

В плацебо-контролируемом РКИ хотя и подтвердили связанное с метформином предотвращение увеличения веса у пациентов с СД2, получающих инсулин (+4,9 против +1,1 кг,  $p \leq 0,001$ , на фоне инсулина или «инсулин + метформин» соответственно), но не показали значительного снижения потребления энергии в качестве объяснения разницы в прибавке массы тела между группами [53].

Несмотря на то что в нескольких исследованиях, в т. ч. в систематическом обзоре [16], приведены существенные доказательства, подтверждающие пользу метформина для снижения веса у взрослых пациентов с СД2 [54, 55], у детей и подростков с ожирением (4–19 лет) [56, 57], с раком простаты [58], при ССЗ [59], с СПКЯ [17, 18] автор обзора [16] считает, что метформин действует «избирательно», и его влияние на ожирение, рак и продолжительность жизни варьирует в зависимости от пола [60], возраста [61] и других факторов, например продолжительности лечения [17, 61, 62]. Так, в двойном слепом РКИ у детей 6–12 лет, ранее принимавших плацебо, а в течение 6-месячной открытой фазы получавших метформин, снизились жировая масса и показатель ИМТ, а у тех детей, кто постоянно получал метформин, не наблюдалось существенного изменения показателя ИМТ [61]. Большая часть потери веса при приеме метформина происходит в первые шесть месяцев лечения, имеет тенденцию замедляться и не обязательно сохраняется после прекращения лечения [63]. В многоцентровом РКИ через 6 мес. на фоне метформина ИМТ снизился, но через 18 мес. ИМТ вернулся к исходному уровню [64]. В другой работе показано, что эффекты метформина по снижению веса, ИМТ и окружности талии не являются устойчивыми и обычно исчезают через

1–2 года [62]. В многоцентровом двойном слепом РКИ 48-недельное лечение подростков с ожирением в возрасте 13–18 лет метформина (2000 мг/сут) снижало ИМТ на 0,9 кг/м<sup>2</sup>, и хотя эта разница сохранялась в течение 12–24 нед. после прекращения лечения, но не отмечено никакого существенного влияния метформина на состав тела, абдоминальный жир или показатели инсулина [57].

Из-за умеренного и непостоянного эффекта потери веса FDA не одобрило метформин в качестве средства для снижения веса. Практическое руководство эндокринного общества 2015 г. по фармакологическому лечению ожирения не рекомендует использовать метформин в качестве монотерапии для пациентов с ожирением без метаболических осложнений, таких как диабет [65]. В рекомендациях ААСЕ/АСЕ 2016 г. по лечению ожирения рекомендуется использовать метформин у пациентов с ожирением с признаками преддиабета или непереносимости инсулина, которые не реагируют на лекарства для изменения образа жизни или другие препараты против ожирения [66]. Текущее использование метформина в качестве средства исключительно для снижения веса остается не по прямому назначению, но часто используется у пациентов с высоким риском метаболических осложнений и у тех, кто не переносит другие вмешательства [35]. По официальной инструкции к зарегистрированным в РФ препаратам метформина показанием к применению является «СД2, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или инсулином; у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином. Профилактика СД2 у пациентов с преддиабетом с дополнительными факторами риска развития СД2, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля»<sup>2</sup>.

В руководстве по клинической практике Эндокринного общества по фармакологическому лечению ожирения от 2015 г., на которое ссылаются рекомендации ААСЕ/АСЕ, рассматривается орлистат, фентермин-топирамат, налтрексон-бупропион, лираглутид и лоркасерин [65–67]. Однако в 2020 г. лоркасерин был изъят из продажи из-за обнаруженных побочных эффектов [67].

Более высокая физическая активность связана со снижением риска ожирения, гиперинсулинемии и СД2, артериальной гипертензии, гиперлипидемии [68]. Управление

по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило инъекции семаглутида в дозе 2,4 мг подкожно один раз в неделю именно в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для постоянного контроля веса у пациентов с ИМТ не менее 27 кг/м<sup>2</sup> (одобрено в июне 2021 г.)<sup>3</sup>. Шестой препарат, сетмеланотид, показан только пациентам с одним из трех редких генетических нарушений (ПОМС – мутации в сигнальном пептиде метаболического прогормона проопиомеланокортина, дефиците proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 – PCSK1 или дефиците рецептора лептина – LEPR), подтвержденных генетическим тестированием, или пациентам с синдромом Барде – Бидля [67]. В настоящее время в США доступны четыре препарата для краткосрочного снижения веса: фентермин, бензфетамин, диэтилпропион и фендиаметразин [67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание многообещающие результаты исследований метформина у лиц с ожирением, необходимо планировать новые исследования с достаточной мощностью и более длительными сроками лечения, которые будут учитывать дополнительные факторы, например полиморфизмы генов, связанных с накоплением жира в печени и других органах, в частности аполипопротеина Е [69], а также, возможно, придется сочетать фармакотерапию с сопутствующими вмешательствами [62], чтобы собрать данные, необходимые для решения вопроса о долгосрочном влиянии метформина на массу тела и метаболическое здоровье. Например, предлагается мобильное вмешательство с помощью цифровой программы по изменению поведения, способствующему укреплению здоровья, связанному с управлением весом, т. е. с потерей веса и удержанием сниженного веса [70].

Только целостный здоровый образ жизни, психологические, гормональные и фармакологические вмешательства могут предотвратить появление и прогрессирование метаболически нездорового ожирения.



Поступила / Received 30.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2024

Принята в печать / Accepted 12.10.2024

<sup>3</sup> FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014. FDA. June 4, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.

<sup>2</sup> [https://medi.ru/instrukciya/metformin\\_1778](https://medi.ru/instrukciya/metformin_1778).

## Список литературы / References

1. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:2637418. <https://doi.org/10.1155/2018/2637418>.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes.* 2008;32(9):1431–1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>.
3. Grigor'eva IN. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. *J Pers Med.* 2020;11(1):13. <https://doi.org/10.3390/jpm11010013>.
4. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000367>.
5. Mathis BJ, Tanaka K, Hiramatsu Y. Metabolically Healthy Obesity: Are Interventions Useful? *Curr Obes Rep.* 2023;12(1):36–60. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00494-4>.
6. Григорьева ИН, Ефимова ОВ, Суворова ТС. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(2):171–178. <https://doi.org/10.14341/omet12329>.  
Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS. The frequency of obesity in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Obesity and Metabolism.* 2020;17(2):171–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12329>.
7. Григорьева ИН, Ефимова ОВ, Тов НЛ, Суворова ТС, Непомнящих ДЛ. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым

- или обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):49–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>.
- Grigoreva IN, Efimova OV, Tov NL, Suvorova TS, Nepomnyashchikh DL. Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):49–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>.
8. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papanthanasou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019;92:170–192. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.010>.
  9. He M, Lu B, Opoku M, Zhang L, Xie W, Jin H et al. Metformin Prevents or Delays the Development and Progression of Osteoarthritis: New Insight and Mechanism of Action. *Cells*. 2022;11(19):3012. <https://doi.org/10.3390/cells11193012>.
  10. Wasner HK. Metformin's Mechanism of Action Is Stimulation of the Biosynthesis of the Natural Cyclic AMP Antagonist Prostaglandin synthase Cyclic Phosphate (Cyclic PIP). *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2200. <https://doi.org/10.3390/ijms23042200>.
  11. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022;133:155223. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>.
  12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Исаков МА, Железнякова АВ. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4–61. <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
  13. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
  13. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(1):27–31. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327734>.
  14. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Coviello F et al. Effects of metformin in heart failure: From pathophysiological rationale to clinical evidence. *Biomolecules*. 2021;11(12):1834. <https://doi.org/10.3390/biom11121834>.
  15. Mudgal J, Nampoothiri M, Basu Mallik S, Kinra M, Hall S, Grant G et al. Possible involvement of metformin in downregulation of neuroinflammation and associated behavioural changes. *Inflammopharmacology*. 2019;27(5):941–948. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00638-w>.
  16. Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(5):320–329. <https://doi.org/10.18632/aging.100455>.
  17. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):57–68. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn043>.
  18. Bruno RV, de Avila MA, Neves FB, Nardi AE, Crespo CM, Sobrinho AT. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil Steril*. 2007;88(2):510–512. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.133>.
  19. Chen X, He S, Wang D. Effects of metformin on body weight in polycystic ovary syndrome patients: model-based meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(1):121–130. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1863788>.
  20. Solymár M, Ivic I, Póto L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P et al. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0207947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207947>.
  21. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541–549. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508313330902>.
  22. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):550–554. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508313330903>.
  23. Wang H, Ni Y, Yang S, Li H, Li X, Feng B. The effects of gliclazide, metformin, and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013;75:88–92. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2013.10.002>.
  24. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427–2443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>.
  25. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
  26. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ et al. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):682–690. <https://doi.org/10.7326/M18-1605>.
  27. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>.
  28. Zhao XY, Liu Y, Zhang X, Zhao BC, Burley G, Yang ZC et al. The combined effect of metformin and mirabegron on diet-induced obesity. *MedComm (2020)*. 2023;4(2):e207. <https://doi.org/10.1002/mco2.207>.
  29. Karise I, Bargut TC, Del Sol M, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:1156–1165. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.021>.
  30. Desjardins EM, Steinberg GR. Emerging Role of AMPK in Brown and Beige Adipose Tissue (BAT): Implications for Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):80. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1049-6>.
  31. Breining P, Jensen JB, Sundelin EI, Gormsen LC, Jakobsen S, Busk M et al. Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2264–2273. <https://doi.org/10.1111/dom.13362>.
  32. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
  33. Babaei Khorzoughi R, Namvarjah F, Teimouri M, Hosseini H, Meshkani R. In-vitro Synergistic Effect of Metformin and Berberine on High Glucose-induced Lipogenesis. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(4):1921–1930. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.15085.12867>.
  34. Yang L, Jia X, Fang D, Cheng Y, Zhai Z, Deng W et al. Metformin Inhibits Lipid Droplets Fusion and Growth via Reduction in Cidec and Its Regulatory Factors in Rat Adipose-Derived Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5986. <https://doi.org/10.3390/ijms23115986>.
  35. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156–164. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>.
  36. Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(4):406–412. <https://doi.org/10.1007/s001250051172>.
  37. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA, Lockwood JT, Duncan MJ, Takeuchi H et al. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;10(10):CD013337. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013337.pub2>.
  38. Luo T, Nocon A, Fry J, Sherban A, Rui X, Jiang B et al. AMPK Activation by Metformin Suppresses Abnormal Extracellular Matrix Remodeling in Adipose Tissue and Ameliorates Insulin Resistance in Obesity. *Diabetes*. 2016;65(8):2295–2310. <https://doi.org/10.2337/db15-1122>.
  39. Du Y, Zhu Y, Zhou YX, Ding J, Liu JY. Metformin in therapeutic applications in human diseases: its mechanism of action and clinical study. *Mol Biomed*. 2022;3(1):41. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00108-w>.
  40. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24(3):489–494. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.489>.
  41. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008;149(12):6018–6027. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0816>.
  42. Mottillo EP, Desjardins EM, Fritzen AM, Zou FV, Crane JD, Yabut JM et al. FGF21 does not require adipocyte AMP-activated protein kinase (AMPK) or the phosphorylation of acetyl-CoA carboxylase (ACC) to mediate improvements in whole-body glucose homeostasis. *Mol Metab*. 2017;6(6):471–481. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.001>.
  43. Kim EK, Lee SH, Jhun JY, Byun JK, Jeong JH, Lee SY et al. Metformin Prevents Fatty Liver and Improves Balance of White/Brown Adipose in an Obesity Mouse Model by Inducing FGF21. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5813030. <https://doi.org/10.1155/2016/5813030>.
  44. Zhang SY, Bruce K, Danaei Z, Li RJW, Barros DR, Kuah R et al. Metformin triggers a kidney GDF15-dependent area postrema axis to regulate food intake and body weight. *Cell Metab*. 2023;35(5):875–886.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.03.014>.
  45. Lim S, Sohn M, Florez JC, Nauck MA, Ahn J. Effects of Initial Combinations of Gemigliptin Plus Metformin Compared with Glimepiride Plus Metformin on Gut Microbiota and Glucose Regulation in Obese Patients with Type 2 Diabetes: The INTESTINE Study. *Nutrients*. 2023;15(1):248. <https://doi.org/10.3390/nu15010248>.
  46. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
  47. You H, Tan Y, Yu D, Qiu S, Bai Y, He J et al. The Therapeutic Effect of SCFA-Mediated Regulation of the Intestinal Environment on Obesity. *Front Nutr*. 2022;9:886902. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.886902>.
  48. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, Wilson SA. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2005;3(5):457–461. <https://doi.org/10.1370/afm.343>.
  49. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care*. 1996;19(9):920–926. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.9.920>.
  50. Paolisso G, Amato L, Eccellente R, Gambardella A, Tagliamonte MR, Varricchio G et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(6):441–446. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00304.x>.
  51. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review

- for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):434–447. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006>.
52. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
  53. Out M, Miedema I, Jager-Wittenaar H, van der Schans C, Krijnen W, Leheret P et al. Metformin-associated prevention of weight gain in insulin-treated type 2 diabetic patients cannot be explained by decreased energy intake: A post hoc analysis of a randomized placebo-controlled 4.3-year trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):219–223. <https://doi.org/10.1111/dom.13054>.
  54. Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damci T, Liebl A, Ross SA. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3337–3353. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1074>.
  55. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med.* 2008;121(2):149–157.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.09.016>.
  56. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, Henderson M, Platt RW, Filion KB. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2021;147(3):e20201610. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1610>.
  57. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PD, Lenders C, Lustig RH et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(2):116–123. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.264>.
  58. Nobes JP, Langley SE, Klopfer T, Russell-Jones D, Laing RW. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2012;109(10):1495–1502. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10555.x>.
  59. Després JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2003;29(4):653–661. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(03\)72788-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72788-8).
  60. Blagosklonny MV. Metformin and sex: Why suppression of aging may be harmful to young male mice. *Aging (Albany NY).* 2010;2(12):897–899. <https://doi.org/10.18632/aging.100264>.
  61. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes.* 2011;60(2):477–485. <https://doi.org/10.2337/db10-1185>.
  62. Alfaraidi H, Samaan MC. Metformin therapy in pediatric type 2 diabetes mellitus and its comorbidities: A review. *Front Endocrinol.* 2023;13:1072879. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1072879>.
  63. Lentferink YE, van der Aa MP, van Mill EGAH, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Long-term metformin treatment in adolescents with obesity and insulin resistance, results of an open label extension study. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1):47. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0057-6>.
  64. van der Aa MP, Elst MA, van de Garde EM, van Mil EG, Knibbe CA, van der Vorst MM. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Nutr Diabetes.* 2016;6(8):e228. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.37>.
  65. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342–362. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>.
  66. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurler DL, Jastreboff AM et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(1):1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>.
  67. Cornier MA. A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care.* 2022;28(15 Suppl.):S288–S296. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2022.89292>.
  68. Григорьева ИН, Нотова ТЕ, Романова ТИ. Физическая активность и желчнокаменная болезнь. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>.
  69. Григорьева ИН, Нотова ТЕ, Романова ТИ. Physical Activity and Gallstone Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(1):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>.
  70. Григорьева ИН, Нотова ТЕ. Полиморфизм гена аполипопротеина E, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз.* 2023;19(1):47–56. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56>.
  71. Behr H, Earl S, Ho AS, Lee J, Mitchell ES, McCallum M et al. Changes in Health-Promoting Behaviors and Their Association with Weight Loss, Retention, and Engagement on a Digital Program: Prospective Study. *Nutrients.* 2022;14(22):4812. <https://doi.org/10.3390/nu14224812>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Григорьева

Написание текста – И.Н. Григорьева, Д.Л. Непомнящих

Обзор литературы – И.Н. Григорьева, Д.Л. Непомнящих

Анализ материала – И.Н. Григорьева

Редактирование – И.Н. Григорьева

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Григорьева

### Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Grigor'eva

Text development – Irina N. Grigor'eva, David L. Nepomnyashchikh

Literature review – Irina N. Grigor'eva, David L. Nepomnyashchikh

Material analysis – Irina N. Grigor'eva

Editing – Irina N. Grigor'eva

Approval of the final version of the article – Irina N. Grigor'eva

### Информация об авторах:

**Григорьева Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, профессор отдела образования, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; Scopus Author ID: 7004630757; Researcher ID: JGE-0324-2023; [grigorjeva2024@yandex.ru](mailto:grigorjeva2024@yandex.ru)

**Непомнящих Давид Львович**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; [dln\\_nco@mail.ru](mailto:dln_nco@mail.ru)

### Information about the authors:

**Irina N. Grigor'eva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer, Head of the Group of Biochemical Research in Gastroenterology, Professor of the Department of Education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS"; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; [grigorjeva2024@yandex.ru](mailto:grigorjeva2024@yandex.ru)  
**David L. Nepomnyashchikh**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; [dln\\_nco@mail.ru](mailto:dln_nco@mail.ru)